

Aus dem I. Physiologischen Institut der Universität
Heidelberg

Direktor: Prof. Dr. med. Hans Schaefer

Veränderungen der Spontanaktivität sympathischer
Nierennerven bei nicht narkotisierten, frei
beweglichen Katzen

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Humanbiologie

(Dr. rer. physiol.)

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Dipl. Ing. Friedrich Kirchner

aus Leipzig

Marburg 1973

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem I. Physiologischen Institut der Universität
Heidelberg

Direktor: Prof.Dr. med. Hans Schaefer

Veränderungen der Spontanaktivität sympathischer
Nierennerven bei nicht narkotisierten, frei
beweglichen Katzen

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Humanbiologie

(Dr. rer. physiol.)

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Dipl.Ing. Friedrich Kirchner

aus Leipzig

Marburg 1973



Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität
Marburg am. 4. 10. 1974

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. med. H. Hensel

Correferent: Prof. Dr. med. J. Hildebrandt

INHALTSVERZEICHNIS

Zusammenfassung	1
Einleitung	2
Methodik	4
1. Die implantable Ableitelektrode	4
2. Die Implantation	4
3. Artefakte bei der Sympathikusableitung	6
4. Die weiteren Meßgrößen	8
5. Allgemeine Technik	10
6. Registriertechnik	10
7. Meßgrenzen	11
8. Analyse und Darstellung der Meßwerte	12
Ergebnisse	
1. Veränderungen der sympathischen Aktivität beim Aufwachen aus der Operationsnarkose	12
2. Spontanaktivität des Sympathikus beim nichtnarkotisierten Tier	14
a) Schlaf-Wach-Verhalten	14
b) Besondere Situationen beim wachen Tier	25
3. Die Sympathikusaktivität nach Schallreizen und bei CO ₂ -Beatmung	29
a) Die Antwort auf Schallreize	29
b) Beatmung mit CO ₂	31
4. Testversuche am Ende der Ableitungsdauer	31
Diskussion	33
Literaturverzeichnis	41

Zusammenfassung

Es wird eine Methode beschrieben, mit Hilfe implantierter Ableitelektroden sympathische Aktionspotentiale über längere Zeit vom nichtnarkotisierten Tier zu registrieren.

Die abgeleitete sympathische Aktivität wird mit den Stadien der Schlaf-Wach-Rhythmik korreliert.

Außerdem wird die Antwort auf Schallreize, Asphyxie und emotionelle Reize untersucht.

Es ergaben sich folgende Befunde:

Im synchronisierten Schlaf ist die sympathische Aktivität nicht signifikant erhöht gegenüber Wachheit mit Motorik oder Ruhe. Im desynchronisierten Schlaf ist die sympathische Aktivität signifikant vermindert auf null, abgesehen von einigen Episoden des Wiederaufflackerns.

Weck- und Aufmerksamkeitsreaktionen sind von einer Verminderung der sympathischen Aktivität begleitet.

Eine starke Erhöhung der sympathischen Aktivität wurde bei emotionellem Stress und bei Asphyxie beobachtet.

Die Befunde werden verglichen mit Befunden von Autoren, die aufgrund von Kreislaufmessungen Aussagen über die Sympathikusaktivität gemacht haben. Dabei wird gefunden, daß der Nierensympathikus sich so verhält, wie von den meisten Autoren aus Kreislaufmessungen für den Sympathikus ganz allgemein geschlossen wurde. Ein Einfluß der Veränderungen der Aktivität des Nierensympathikus auf die Nierendurchblutung scheint nur bei starker Aktivierung zu bestehen.

Einleitung

Seit den ersten Ableitungen der elektrischen Aktivität sympathischer Nerven durch BRONK und Mitarbeiter (1932) wurden solche Ableitungen ausschließlich in akuten Experimenten an narkotisierten, decerebrierten oder Chordotomierten Tieren durchgeführt. Auf diese Weise konnten viele Teilaspekte der sympathischen Kreislaufsteuerung aufgeklärt werden, wie z.B. Verläufe und Funktionen sympathischer Reflexbahnen.

Durch Vergleich der sympathischen Aktivität mit anderen vegetativen Meßgrößen (Blutdruck, Pulsfrequenz, Durchblutung, Pupillenweite, Schweißsekretion oder Magenkontraktionen) konnten diese teilweise als Indikatoren für die sympathische Aktivität erkannt werden; sie wurden in Experimenten an wachen Tieren auch als solche verwendet.

Eine bessere Aussage über den Mechanismus der sympathischen Kreislaufsteuerung und die Bedeutung der sympathischen Reflexe am unbeeinflussten Tier kann allerdings nur durch chronische Ableitung der elektrischen Aktivität sympathischer Nerven gewonnen werden. Es sollte daher untersucht werden, ob technisch eine chronische Ableitung möglich ist und wie sich die Sympathikusaktivität spontan und unter Einwirkung äußerer Reize am wachen Tier verhält.

Zunächst wurde von uns der Nierensympathikus untersucht, nicht nur, weil dieser Nerv leicht zu präparieren und in akuten Experimenten schon früher genau untersucht worden ist, sondern auch deshalb, weil der Nierensympathikus in seiner Zusammensetzung recht homogen ist. Er enthält nur postganglionäre Fasern

und versorgt nicht funktionell so verschiedene Effektoren
wie z.B. der Grenzstrang oder der Halssympathikus.

Methodik

1. Die implantable Ableitelektrode

Um die Wirkung der implantierten Elektrode auf das Tier klein zu halten, muß die Elektrode klein und das Kabel sehr flexibel sein. In Abb. 1 ist eine von uns entwickelte Elektrode wiedergegeben. In einem Plexiglasblock C sind die Stahlelektroden D eingelassen. Dieser Block hat eine Rille, in der die Elektroden blank liegen, so daß der Nerv auf die Elektroden gelegt werden kann. Die Lötverbindung der Elektroden D mit dem Kabel A ist durch einen Leimtropfen B gegen die Umgebung isoliert. Die zwei Adern sind gemeinsam abgeschirmt, die Abschirmung nach außen isoliert. Um eine größere Flexibilität des Kabels in der Nähe des Nerven zu erhalten, werden Abschirmung und äußere Isolation vom Elektrodenanschluß an auf ca. 4 cm entfernt.

2. Die Implantation

Der abzuleitende Nerv wird auf ca. 10 mm Länge vom umgebenden Bindegewebe so freipräpariert, daß die den Nerven versorgenden Blutgefäße intakt bleiben. Der Nerv wird in die Rille der Elektrode gelegt. Um den Nerven vor einem direkten Einfluß des Klebstoffes mit dem er an der Elektrode befestigt wird, zu schützen, wird er mit einer dünnen Schicht Lanolin umgeben. Rings um die Elektrode wird so viel Lanolin gebracht, daß der Klebstoff nur den Plexiglasblock mit dem in der Rille liegenden Nerven bedecken kann. Als Klebstoff wird ein Polymerisationskleber (Ethicon Isobutyl 2-Cyanoacrylat Monomer) verwendet. Diese Klebstoffart schädigt den Nerven durch die starke Wärmeentwicklung bei der Polymerisation. Durch die Schmelzwärme der im Lanolin enthaltenen Wachse, deren Schmelzpunkte zwischen

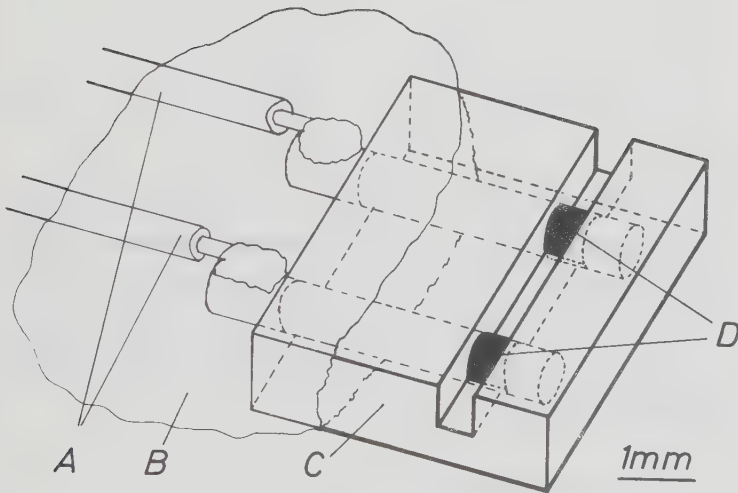


Abb. 1 Implantable Elektrode

- A Isoliertes Kabel
- B Leimtropfen zur Isolation der Lötstellen zwischen Kabel und Stahlelektroden
- C Plexiblasblock mit Rille, in die der Nerv gelegt wird
- D Stahlelektroden

30° C und 60° C liegen, kann bei richtiger Dosierung die Polymerisationswärme abgeführt werden, so daß der Nerv nicht zu stark erhitzt wird. Demnach können bei der Implantation zweierlei Fehler auftreten : 1. Es wird zu wenig Lanolin auf den Nerv gebracht, der Nerv wird bei der Polymerisation des Klebers durch Wärme beschädigt. 2. Es wird zuviel Lanolin um den Nerven gegeben, das Lanolin wird dann im Laufe von Stunden durch Gewebsflüssigkeit verdrängt, was einen Kurzschluß der Elektroden zur Folge hat. Die Erfolgsquote beträgt zur Zeit ca. 30%

Das Kabel wird mit ca. 4 cm Länge im Bauchraum locker verlegt, so daß die implantierte Elektrode den Bewegungen der Niere folgen kann. Im weiteren Verlauf wird es durch die Bauchmuskulatur gezogen und subcutan bis zum Kopf verlegt, wo es an eine an der Schädeldecke befestigte Buchse angeschlossen wird.

3. Artefakte bei der Sympathikusableitung

Bei der Sympathikusableitung vom wachen Tier können Störungen auftreten, die durch Bewegung der Kabel verursacht werden (Abb. 2). In der Originalregistrierung (NS) sind dann niederfrequente Spannungsänderungen zu beobachten. Durch Differentiation des Eingangssignals lassen sich diese Störsignale unterdrücken (NSF1), wenn sie nicht um Größenordnungen größer sind als das eigentliche Signal.

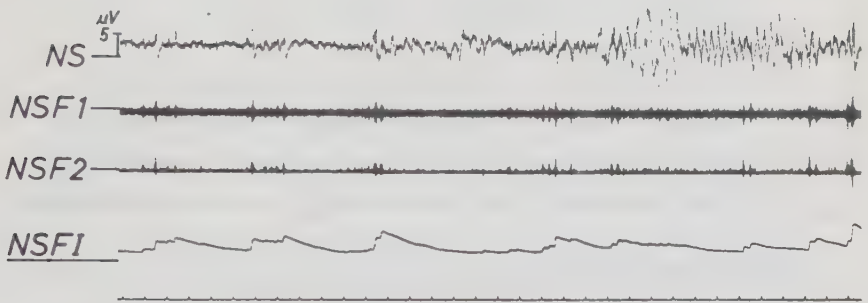


Abb. 2 Sympathische Aktionspotentiale und Bewegungsartefakte (von Band
NS Direktregistrierung der vom Nierensympathikus abgeleiteten
Aktionspotentiale
NSF1 differenzierte Aktionspotentiale
NSF2 differenzierte Aktionspotentiale mit Rauschbeschneidung durch
Amplitudensperre
NSF1 Integral von NSF2
Untere Linie : Zeitmarkierung in sec.

Auf der rechten Hälfte der Registrierung sind in der Direktregi-
strierung NS niederfrequente Spannungsänderungen durch Schluck-
bewegungen hervorgerufen. Differentiation des Originalsignals
gestattet auch in diesem Teil die sympathische Aktivität zu registrieren.

Eine weitere Störquelle kann das EMG der Rückenmuskulatur sein, das durch Stromausbreitung über den Nerven aufgefangen wird (Abb. 3). In diesem Fall ist eine Trennung der SAP vom Störsignal selten möglich. Es ist daher bei der Präparation des Nerven auf eine gute Isolation gegen die Rückenmuskulatur zu achten (z.B. durch Fettgewebe oder Kunststoff). Nur bei konstanter EMG-Entladung, die in einem höheren Frequenzbereich liegt als die abgeleiteten Nervenimpulse, kann durch Frequenzweichen die sympathische Aktivität noch vom EMG diskriminiert werden.

Auch ein EKG wird von den Elektroden abgeleitet. Durch geeignete Wahl des Erdungspunktes am Versuchstier kann dieser Abgriff klein gehalten werden. Ein kleines EKG im Sympathikussignal war in unseren Versuchen sogar nützlich für die Erkennung von pulssynchroner sympathischer Aktivität und zur Bestimmung der Pulsfrequenz.

4. Die weiteren Meßgrößen

Zur Bestimmung der Schlaf- und Wachphasen sind folgende Meßgrößen zu registrieren : das corticale Elektroencephalogramm EEG, die Augenbewegungen im Elektrookulogramm EOG und die motorische Aktivität im Elektromyogramm EMG. Als EMG-Elektroden dienen zwei Silber- bzw. Stahldrähte in der Nackenmuskulatur. Als Elektroden für die beiden anderen Größen dienen Schrauben aus Stahl bzw. Messing, die für das EEG in die Schädeldecke und für das EOG in den Boden des Sinus frontalis geschraubt werden. Alle Elektroden sind durch isolierte Litzen mit einer mehrpoligen Buchse verbunden, die mittels Zahnzement an den EEG- Elektroden

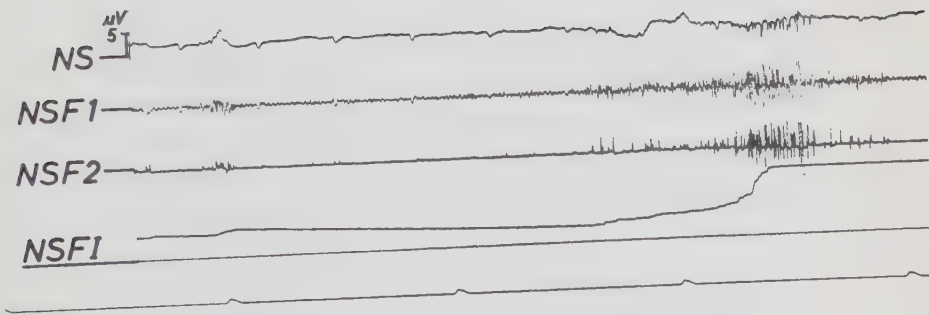


Abb. 3 Sympathische Aktionspotentiale und EMG-Artefakte (von Band Bezeichnungen wie in Abb. 2

Auf der rechten Hälfte sind höherfrequente Spannungsänderungen in der Direktregistrierung hervorgerufen durch ein EMG der Rückenmuskulatur. Während dieser Zeit kann sympathische Aktivität - pulssynchrone Welle mit Spikes über der ersten Sekundenmarkierung - nicht von den Störsignalen diskriminiert werden. Die kleinen nach unten gerichteten Zacken in der Originalregistrierung NS sind R-Zacke des EKG.

und damit an der Schädeldecke fixiert ist. Bei einigen Katzen wurde auch ein Katheter in die A. brachialis eingebunden. Es gelang aber nur kurze Zeit den Blutdruck zu registrieren.

5. Allgemeine Technik

Die Versuche wurden an 18 Katzen von 2 bis 3,5 kg Körpergewicht durchgeführt. Bei 7 Katzen wurden alle oben genannten Parameter gemessen. Alle Operationen wurden steril in Nembutalnarkose durchgeführt (35 - 45 mg/ kg). Während und nach der Operation wurden Antibiotika appliziert.

Das Versuchstier wurde für die Zeit der Ableitung in einem etwa 1 m³ großen Käfig gehalten. Die Anschlußkabel zur Käfigdecke schränkten die Bewegungsfreiheit der Versuchstiere nicht ein. Durch Federn oder Gegengewichte wurden etwa auf die Katze wirkende Kräfte aufgehoben.

6. Registriertechnik

Alle Meßgrößen wurden von der Operation ab fortlaufend auf einem Direktschreiber (Schwarzer PEE 12) registriert. Zeitweise wurden auch Magnetbandaufnahmen (Ampex FR 1300) gemacht, die später analysiert bzw. in beliebiger Zeitauflösung reproduziert wurden. Die sympathische Aktivität wurde sowohl direkt registriert (NS) als auch differenziert und registriert (NSF 1).

Durch eine Amplitudenbandsperre (Gegentaktverstärker, dessen Arbeitspunkt so eingestellt wird, daß kleine Signale nicht verstärkt werden) wurde das Rauschband von NSF1 verkleinert (NSF2). NSF2 wurde über einen RC-Integrator integriert (NSF1).

7. Meßgrenzen

Durch Bildung von Narbengewebe zwischen Nerv und Stahlelektrode wurde die gemessene Spannung der SAP im Laufe von Tagen immer kleiner. Am neunten Tage nach der Operation war die sympathische Aktivität nicht mehr meßbar. Die kleinsten meßbaren Signale ergeben sich aus dem Quellwiderstand des abgeleiteten Nerven und der Bandbreite des Verstärkungssystems nach der Nyquist-beziehung :

$$U_{\text{Rausch}} = 4 k T R B$$

$$k = \text{Planckkonstante} = 1,38 \cdot 10^{-23} \text{Ws} / ^\circ\text{K}$$

$$T = \text{Temperatur in } ^\circ\text{K} = \text{ca } 310 \text{ } ^\circ\text{K}$$

$$R = \text{Quellwiderstand des Nerven} = 20 - 100 \text{ kilo Ohm}$$

$$B = \text{Bandbreite des Registriersystems} = \text{ca } 300 \text{ Hz}$$

(Die obere Frequenzgrenze ist durch die mechanischen Eigenschaften des Registriersystems gegeben (300 Hz), die untere durch die Eingangszeitkonstante (0,3 s) des Vorverstärkers).

Daraus ergibt sich eine Rauschspannung von 0,32 - 0,72 uV, was bedeutet, daß die SAP nicht wesentlich kleiner als 1 uV sein dürfen, wenn sie noch vom Rauschsignal diskriminiert werden sollen.

Die anderen Meßgrößen werden durch Narbengewebe weniger gestört weil ihr Innenwiderstand entweder kleiner ist (EMG), oder ohnehin keine direkten Berührungen zwischen Spannungsquelle und Elektrode vorliegen (EEG, EOG).

8. Analyse und Darstellung der Meßwerte

Für die Berechnung der Mittelwerte von sympathischer Aktivität und Pulsfrequenz wurde die Originalregistrierung des Sympathikus numerisch nach Anzahl und Amplitude der sympathischen Entladungen pro halbe Minute integriert. Die Pulsfrequenz wurde aus jeweils 10 Herzschlägen ermittelt. Diese Ergebnisse sind im Text als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichungen dargestellt.

Ergebnisse

1. Veränderungen der sympathischen Aktivität beim Aufwachen aus der Operationsnarkose

Nach Beendigung der Implantationsoperation (ca 7 Stunden nach Narkoseeinleitung) wurden alle oben erwähnten Meßgrößen fortlaufend registriert, um Veränderungen beim Aufwachen aus der Narkose zu beobachten. 10 - 14 Stunden nach der Narkoseeinleitung konnten erste Veränderungen bei den verschiedenen Meßgrößen beobachtet werden. Abb. 4 zeigt einen Ausschnitt aus einer sehr langsam geschriebenen Originalregistrierung dieses Zeitabschnittes. Die Sympathikusaktivität verminderte sich für gewisse Zeitabschnitte. In den mit DS bezeichneten Teilabschnitten traten gleichzeitig Augenbewegungen auf, während im EMG keine Aktivität zu messen war. Das EEG zeigte verminderte Amplitude.

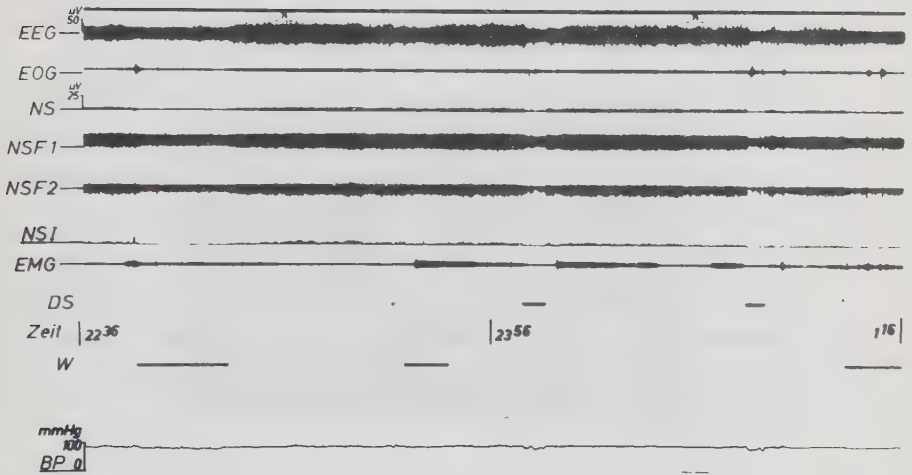


Abb. 4 Abklingen der Operationsnarkose (Originalregistrierung)

EEG corticales Elektroencephalogramm
EOG Elektrookulogramm
EMG Elektromyogramm der Nackenmuskulatur
DS Markierung DS-ähnlicher Phasen
W Markierung wachähnlicher Phasen
BP Blutdruck

andere Abkürzungen wie in Abb. 2

Diese Abschnitte wurden mit DS bezeichnet, weil sie beim völlig narkosefreien Tier den Phasen des desynchronisierten Schlafes (DS) ähnlich sind. In den mit W bezeichneten Abschnitten war die EEG-Amplitude ebenfalls vermindert, das EOG zeigte geringe, das EMG stärkere Aktivität. Diesen Abschnitten entsprechen beim unnarkotisierten Tier die Phasen der Wachheit (W). In den folgenden 10 - 12 Stunden verminderte sich die Sympathikusaktivität sehr stark. Dabei veränderte sich auch das Muster der abgeleiteten elektrischen Signale. In Abb. 5 ist eine pulssynchrone Entladung sowohl vom narkotisierten als auch vom nichtnarkotisierten Tier dargestellt. Die pulssynchrone Entladung besteht aus einer Gruppe von Spikes, die einer "Welle" überlagert ist. Beim narkotisierten Tier treten die Spikes, beim nichtnarkotisierten Tier die "Welle" stärker hervor. Die Frequenz der Spikes innerhalb der Gruppen beträgt etwa 250/sec. Die puls- und atemsynchrone Rythmik der Sympathikusaktivität, die beim nichtnarkotisierten Tier beobachtet wurde, blieb auch beim nichtnarkotisierten Tier erhalten.

2. Die Spontanaktivität des Sympathikus beim nicht narkotisierten Tier

a) Schlaf-Wach-Verhalten

Wir unterscheiden folgende Phasen im Schlaf-Wach-Rhythmus :

Schlaf mit synchronisiertem EEG = SS (Synchronisierter Schlaf),
Schlaf mit desynchronisiertem EEG = DS (Desynchronisierter Schlaf),
Wachheit mit geringer Motorik (Ruhe) = WR (Wach , Ruhig) und Wachheit mit Motorik = W (Wach) .

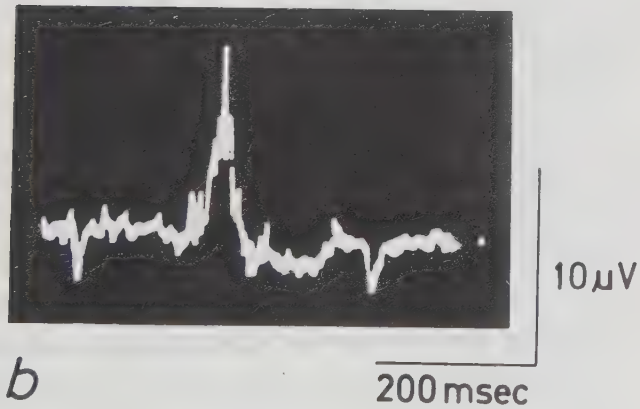
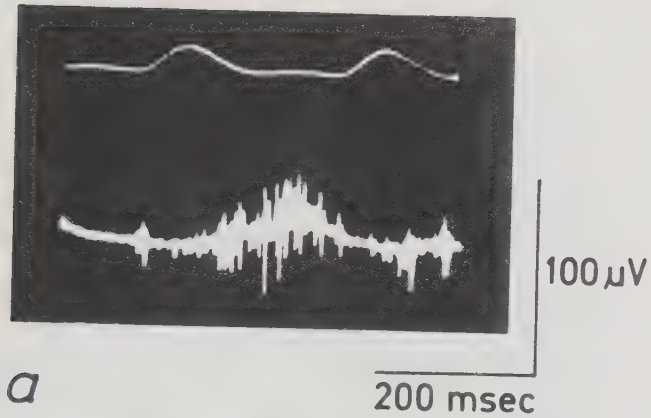


Abb. 5 Pulssynchrone sympathische Aktionspotentiale

a) Nembutalnarkose: obere Registrierung Arterienpuls
untere Registrierung Aktionspotentiale

b) ohne Narkose: die beiden Zacken nach unten sind R-Zacken
des EKG, dazwischen sympathische Entladung

Im SS wurde eine hohe sympathische Aktivität beobachtet. Veränderungen der sympathischen Aktivität waren während des SS selten. Wenn Veränderungen auftraten, geschah dies gegenläufig zur Pulsfrequenz, die ansonsten ebenfalls relativ konstant war. Die mittlere Pulsfrequenz während des SS war niedriger als beim wachen Tier (quantitative Angaben siehe unten). Bei Beginn des DS verschwand die sympathische Aktivität völlig (Abb. 6). Die Abnahme der sympathischen Aktivität war direkt korreliert mit dem Nachlassen der Schlafspindeln im EEG. Während des DS gab es kurze Episoden, in denen die sympathische Aktivität wieder aufflackerte (Abb. 7). In 17 Fällen konnte auch die Pulsfrequenz während dieser Episoden bestimmt werden. Dabei ergab sich in 6 Fällen ein Anstieg um maximal 31 Schlägen pro Minute (18 ± 11) und in 11 Fällen eine Verminderung der Pulsfrequenz um maximal 20 (11 ± 6) Schlägen / min. Mit dem EEG und dem EOG konnte keine Korrelation festgestellt werden. Am Ende des DS stieg mit dem Wiederauftauchen der Spindeln im EEG und dem Verschwinden der schnellen Augenbewegungen die sympathische Aktivität wieder an (Abb. 8). Gleichzeitig erhöhte sich die Pulsfrequenz, die im Verlauf des DS abgenommen hatte. Die Verminderung der Pulsfrequenz war zeitlich nicht mit der Verminderung der Sympathikusaktivität am Beginn des DS korreliert. Bei einer Katze konnte der Blutdruck am 3. Tage nach der Operation gemessen werden. Dabei wurde beobachtet, daß der Blutdruck am Beginn des DS gleichzeitig mit der Abnahme der sympathischen Aktivität fällt und am Ende des DS gleichzeitig mit der Zunahme der Sympathikusaktivität wieder ansteigt.

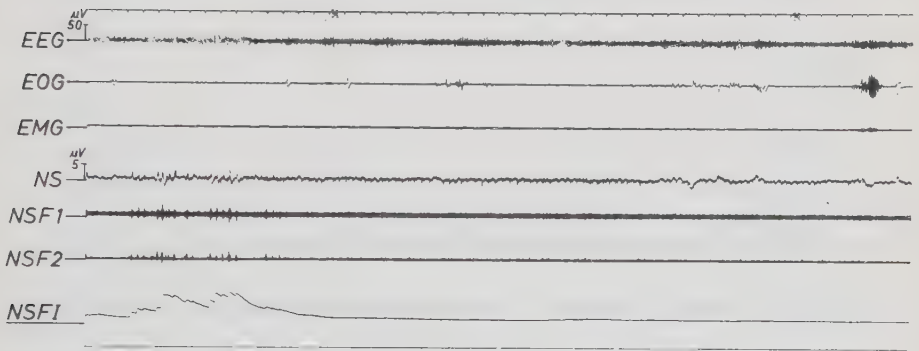


Abb. 6 Beginn des DS (von Band)

EEG	corticales Elektroenzephalogramm
EOG	Elektrookulogramm
EMG	Elektromyogramm der Nackenmuskulatur
NS	Direktregistrierung der vom Nierensympathikus abgeleiteten Aktivität
NSF1	Differential der vom Nierensympathikus abgeleiteten Aktivität
NSF2	mit Rauschbeschneidung durch Amplitudenbandsperre
NSF1	Integral von NSF2

obere Linie: Zeitmarkierung in sec.

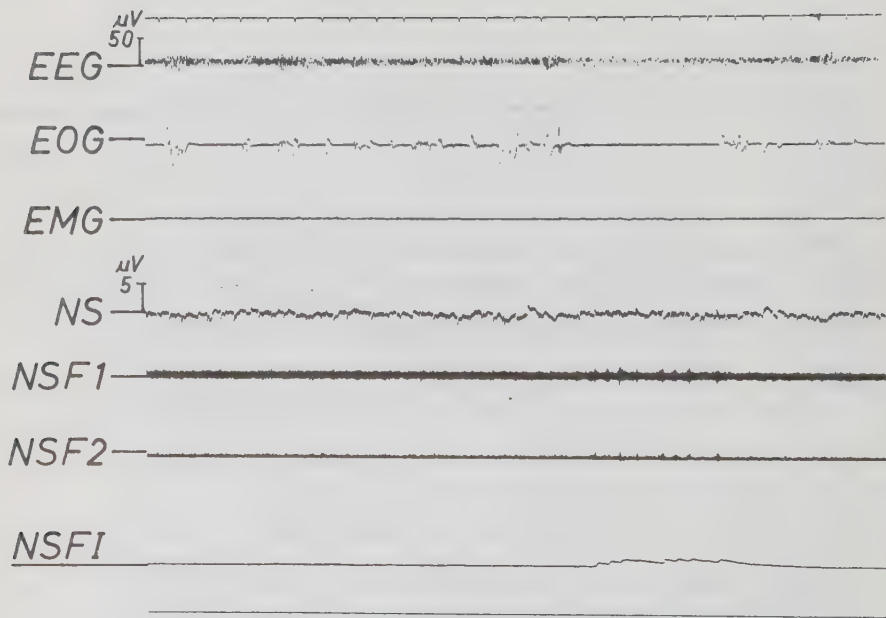


Abb. 7 Aktivierung des Sympathikus während des DS (von Band)
Abkürzungen wie Abb. 6

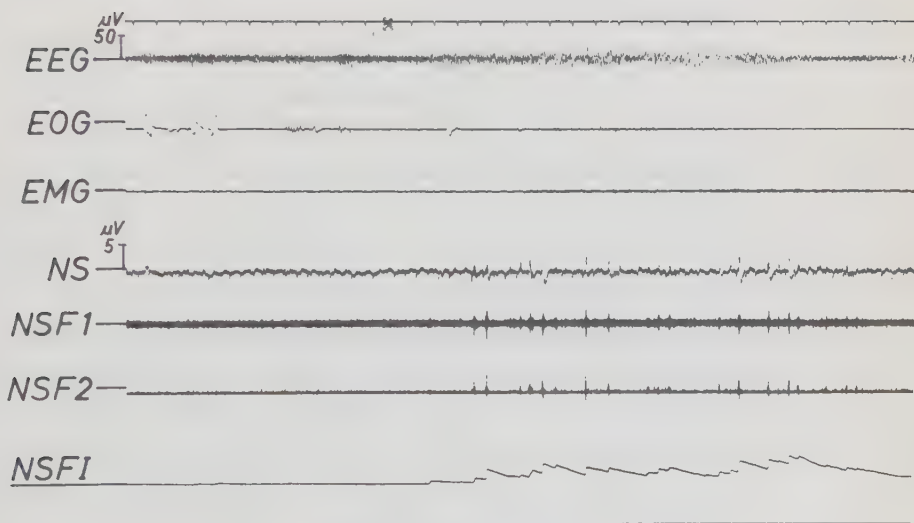


Abb. 8 Ende des DS (von Band)

Abkürzungen wie Abb. 6

Beim Übergang von SS zu WR wurde immer eine Verminderung der sympathischen Aktivität beobachtet (Abb. 9), die gleichzeitig mit einer Aktivierung des EMG auftrat und bis zu 20 sec dauerte. Die mittlere sympathische Aktivität während WR war statistisch nicht signifikant etwas geringer als im SS. Beim Übergang von SS oder WR nach W konnte ebenfalls eine Verminderung der Sympathikusaktivität beobachtet werden. Diese Verminderung begann stets einige sec vor der motorischen Aktivierung und dauerte um so länger, je stärker die motorische Aktivierung war.

Auch kurze spontane Weckreaktionen waren von einer kurzen bis zu 4 sec vor der EEG-Desynchronisation einsetzenden Verminderung der sympathischen Aktivität begleitet (Abb. 10). Bei 11 spontanen Weckreaktionen konnte die Pulsfrequenz ausgewertet werden. In 10 Fällen stieg sie um bis zu 47 (30+/-12) Schläge/ min an, in einem Fall fiel sie um 4 Schläge/ min. Tab. 1 zeigt Mittelwerte und Standardabweichungen der mittleren sympathischen Aktivität während der verschiedenen Phasen des Schlaf-Wach-Rhythmus. Die Unterschiede der sympathischen Aktivität zwischen W, WR und SS sind nicht signifikant, wohl aber der Unterschied zwischen DS und den anderen Phasen. In Abb. 11 sind alle Phasen in langsamer Registrierung gezeigt.

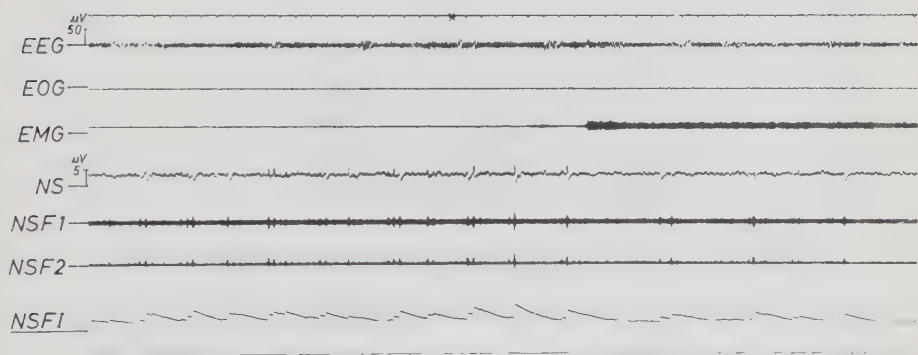


Abb. 9 Übergang SS - WR (von Band)

Abkürzungen wie Abb. 6

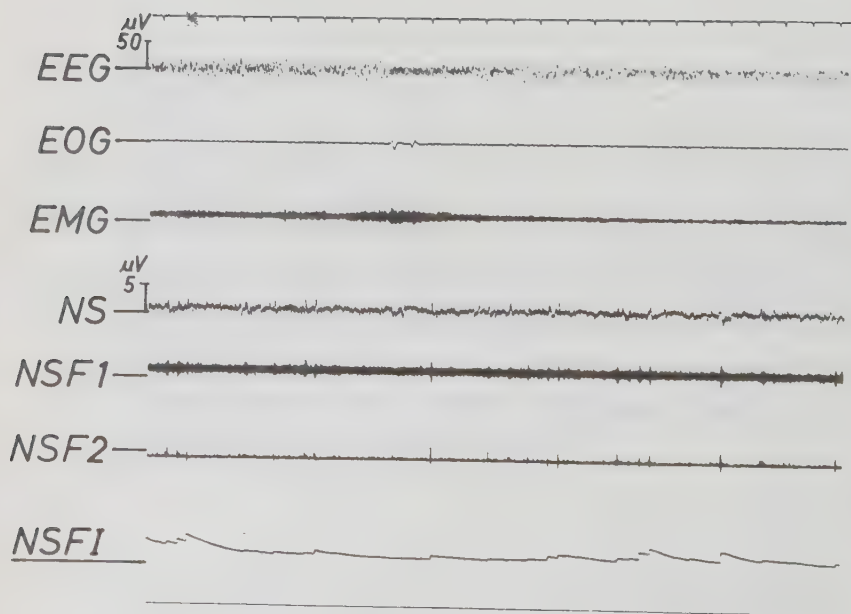


Abb. 10 Spontane Weckreaktion (von Band)

Abkürzungen wie Abb. 6

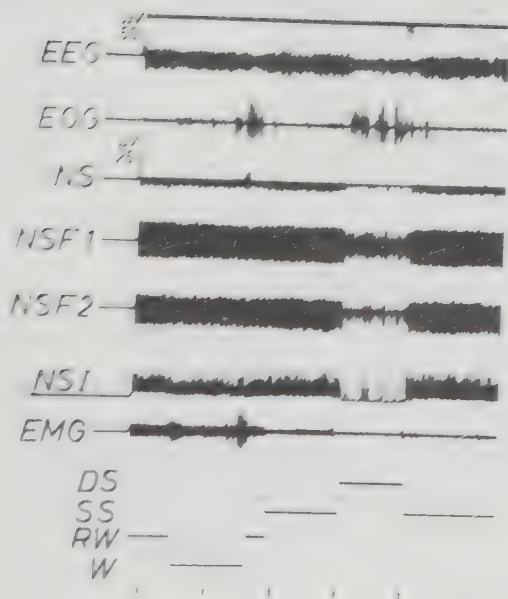


Abb. 11 Verschiedene Phasen des Schrieffer-Waagen-Rhythmus in
langsamere Zeitschreibung | Originalregistrierung |

Abkürzungen wie Abb. 8

Markierungen für DS, SS, RW und W
Zeitmarken von 3 sec

Tab. 1: Mittelwerte X und Standardabweichungen S der sympathischen Aktivität während der Phasen der Schlaf-Wach-Rhythmik

Phase	Sympathische Aktivität		Pulsfrequenz
	X	S	X
W	61,6	13,3 u Vsec/min	176 Schl. / min
WR	64,3	15,9	162
SS	67,2	9,9	156
DS	0 ⁺	0	148

⁺Die kurzen Sympathikusaktivierungen während des DS wurden nicht berücksichtigt .

b) Besondere Situationen beim wachen Tier

Zunahme der Aktivität des EMG der Nackenmuskulatur, also der Beginn von Kopfbewegungen war ebenfalls von einer Verminderung der Sympathikusaktivität begleitet oder eingeleitet. Diese Verminderung konnte auch bei kurzen EMG-Aktivierungen ohne sichtbare Bewegungen beobachtet werden. Beim Beginn von Bewegungen stieg die Pulsfrequenz spätestens bei Beginn der EMG-Aktivierung an.

Eine Verminderung der Sympathikusaktivität um ca 50% trat auch auf, als die Katze die Bewegungen einer Fliege an der Käfigwand verfolgte(Abb. 12). Die Pupillen waren während dieser Zeit eng.

In Abb. 13 wird die Sympathikusaktivität gezeigt, während die Katze frißt. Die Sympathikusaktivität ist etwa genau so hoch wie im SS.

Bei einer Katze konnte eine Reaktion beim Erblicken eines Hundes herbeigeführt werden (Abb. 14). Dabei stieg die sympathische Aktivität auf etwa das dreifache des Ausgangswertes an. Die Pupillen erweiterten sich, die Haare sträubten sich und die Pulsfrequenz erhöhte sich. Nachdem der Hund wie er außer Sicht war, gingen alle beobachteten Größen wieder in die Ausgangslage zurück.

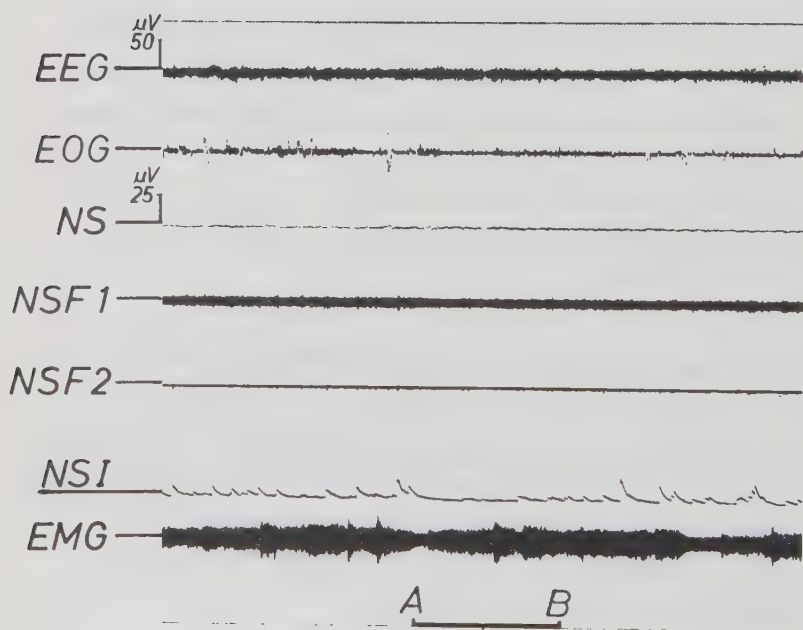
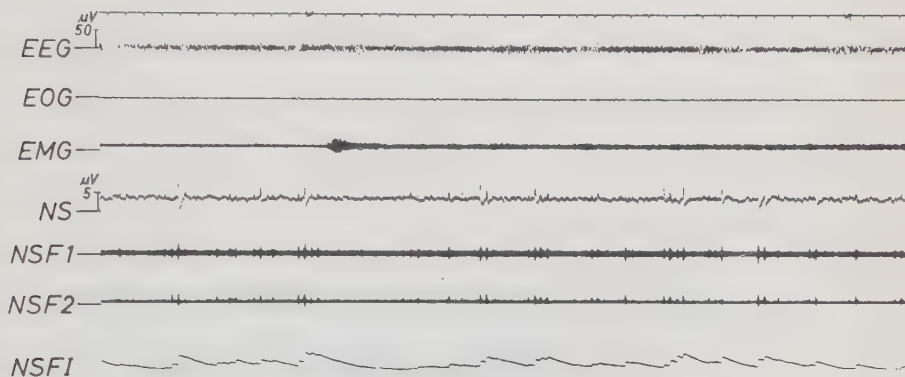


Abb. 12 Katze beobachtet eine Fliege (zwischen A und B)

Originalregistrierung

Abkürzungen wie Abb. 6

a



b

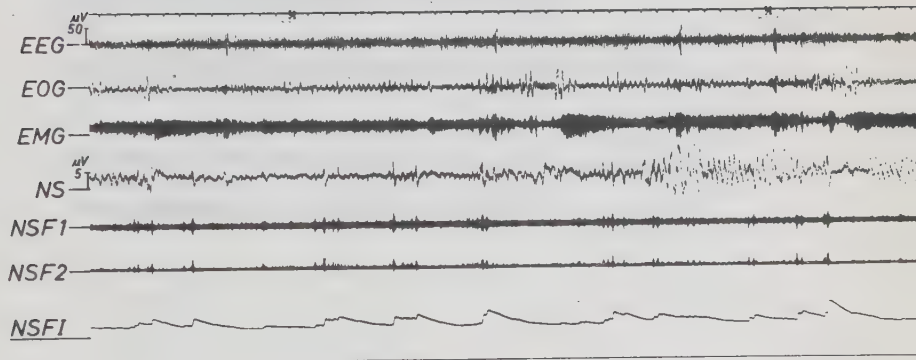


Abb. 13 Sympathikusaktivität im SS und während des Fressens
(von Band)

a) während SS

b) beim Fressen

Abkürzungen wie Abb. 6

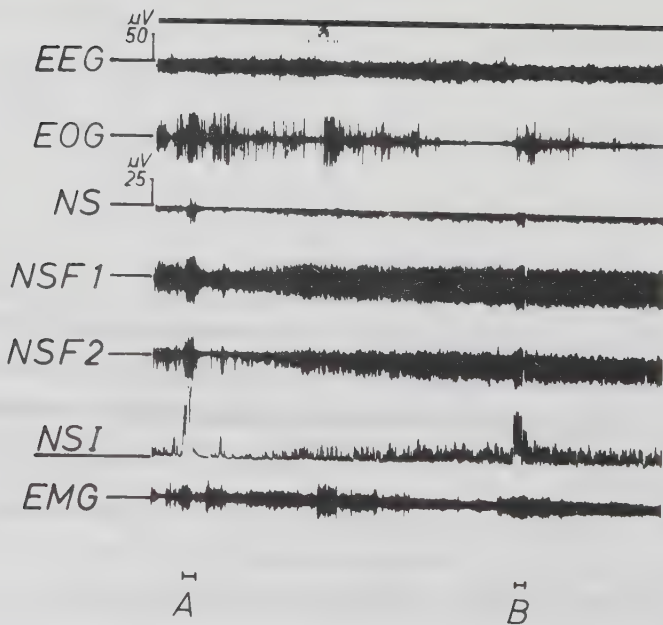


Abb. 14 Beatmung mit CO₂ (A) und Gegenüberstellung eines Hundes (B) Originalregistrierung)

Abkürzungen wie Abb. 6

Zeitdauer der gesamten Registrierung 53' 20"

3. Die Sympathikusaktivität nach Schallreizen und bei CO₂-Beatmung

a) Die Antwort auf Schallreize

Schallreize wurden durch Klopfen an der Käfigwand oder durch kräftiges Zusammenschlagen der Hände erzeugt. In Narkose haben solche Reize keinerlei Effekt auf das Versuchstier. Sowohl im SS als auch während WR wurde jedoch auf Schallreiz immer eine sofortige Verminderung der sympathischen Aktivität beobachtet (Abb. 15), auch dann, wenn im corticalen EEG nicht die für eine provozierte Weckreaktion typische Desynchronisation auftrat. Diese Verminderung dauerte 3 - 6 sec bei geringer motorischer Reaktion. Bei stärkerer motorischer Reaktion dauerte die Verminderung der sympathischen Aktivität länger. Beim wachen Tier erfolgte selten eine solche Reaktion auf Schallreiz. Die Pulsfrequenz konnte bei diesen Reaktionen in 11 Fällen ausgezählt werden. Sie stieg in 8 Fällen um bis zu 30 (15 ⁺ 9), änderte sich einmal nicht während des SS und fiel in 2 Fällen während WR um 8 bzw. 2 Schl./min. Im DS führte ein Schallreiz stets zum Anstieg von Sympathikusaktivität, Pulsfrequenz und Blutdruck (Blutdruck bei einer Katze gemessen). Im EEG traten keine Veränderungen auf, das Tier wurde wach.

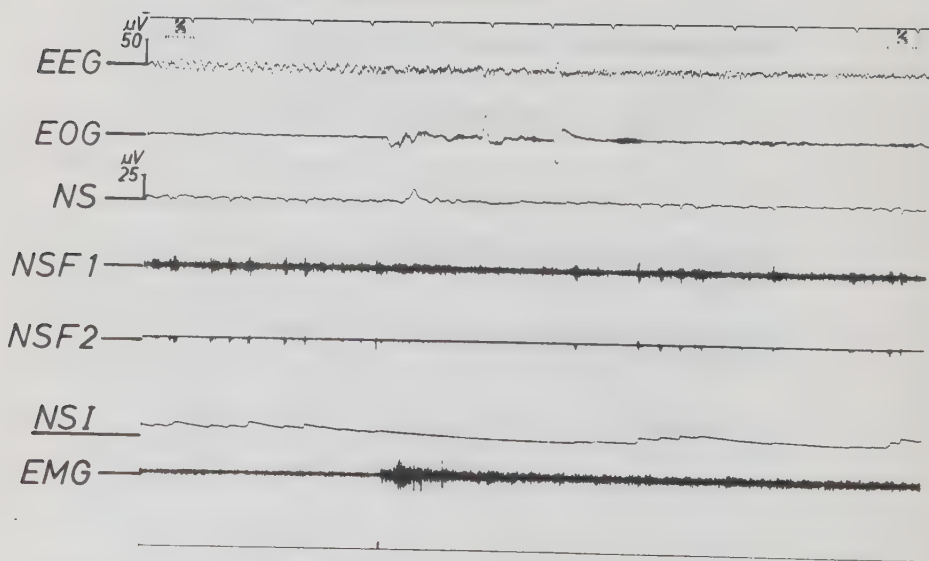


Abb. 15 Reaktion auf Schallreiz (Originalregistrierung)

Abkürzungen wie Abb. 6

Obere Linie Zeitmarkierung in sec

Untere Linie Markierung des Schallreizes

Die Hemmung der Sympathikusaktivität nach dem Schallreiz ist in NSF1 und NSF2 besonders deutlich zu sehen.

b) Beatmung mit CO₂

Durch Einströmen von reinem CO₂ in den Käfig wurde eine Asphyxie herbeigeführt (Abb. 14). Die sympathische Aktivität stieg dabei auf etwa das 3 1/2 fache an. Nach Frischluftzufuhr trat eine Hemmung der sympathischen Aktivität für 4 min auf. In Abb. 16 ist das Ende der CO₂-Beatmung und der Beginn der Hemmung vergrößert dargestellt. Diese Hemmung ist als postasphyktische Hemmung aus akuten Versuchen bekannt und diente uns früher als Test für die Echtheit der sympathischen Aktionspotentiale.

4. Testversuche am Ende der Ableitungsdauer

Nachdem keine sympathische Aktivität mehr registriert werden konnte (6 - 9 Tage nach der Operation), wurden die Tiere mit Nembutal oder Chloralose narkotisiert. In Narkose konnten dann wieder Aktionspotentiale registriert werden. Die Echtheit dieser Potentiale wurde durch Hemmung des Sympathikus nach Noradrenalininjektion oder durch postasphyktische Hemmung geprüft.

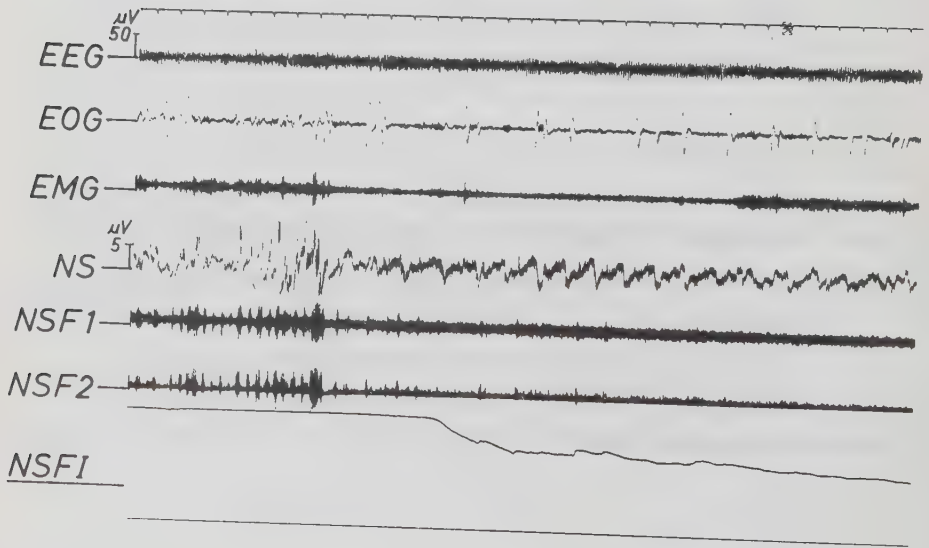


Abb. 16 Ende der Beatmung mit CO_2 (von Band)

Abkürzungen wie Abb. 6

Die Sympathikusaktivität kann gut von den durch tiefe Atmung hervorgerufenen langsamen Spannungsänderungen in der Direktregistrierung diskriminiert werden in NSF1 und NSF2

Diskussion

In früheren Untersuchungen wurde von vielen Autoren aus Blutdruckmessungen auf die sympathische Aktivität geschlossen. Dabei war Voraussetzung, daß das sympathische Nervensystem unspezifisch wäre und so über eine allgemeine Vasokonstriktion den Blutdruck verändern könnte. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, daß verschiedene Organe gegensätzliche Durchblutungsänderungen und die entsprechenden sympathischen Nerven gegensätzliche Aktivitätsänderungen haben können (WALTHER und Mitarbeiter, 1970, WALLIN und Mitarbeiter, 1971). Der Schluß vom Blutdruck auf den Sympathikustonus kann daher nur durchgeführt werden, wenn man annimmt, daß bei der Mehrzahl der sympathisch inner- vierten Gefäßgebiete gleichzeitig gleichgerichtete Widerstands- änderungen mit entsprechenden Aktivitätsveränderungen der sympathischen Nerven nach verschiedenen Reizen oder auch spontan vorkommen. Es müßten also sowohl spezifische Teile als auch ein unspezifischer Teil des sympathischen Nervensystems existieren. Unterschiedliche Schwellen der Effektoren und unterschiedliche Innervationsdichte in den einzelnen Organen erlauben dann immer noch bei gleichem nervösen Aktivitäts- muster verschiedene periphere Wirkungen.

In unseren Versuchen wurde nur der Nierensympathikus abgeleitet, der während Barbiturat- oder Chloralosenarkose unter verschiedenen experimentellen Bedingungen mit entsprechenden Blutdruckänderungen verbundene Aktivitätsveränderungen zeigt (WEIDINGER und LESCHHORN, 1964). Auch für den Splanchnikus wurden ähnliche Befunde von GOOTMANN

und COHEN (1970) erhoben. Anhand der Befunde von Autoren, die aus Blutdruckänderungen auf Veränderungen der Sympathikusaktivität an nichtnarkotisierten Tieren schlossen, soll nun geprüft werden, ob der Nierensympathikus zur Gruppe der Nerven gehört, die durch gleichzeitige gleichartige Aktivitätsänderungen Blutdruckänderungen hervorrufen können.

BONVALLET und Mitarbeiter (1954) beobachteten an Hunden und Katzen, die durch Flaxedil immobilisiert waren, spontane Blutdruckerhöhungen mit gleichzeitiger Aktivitätszunahme (Desynchronisation) des EEG und schlossen daraus, daß der Sympathikustonus während Desynchronisation des EEG erhöht ist. Wir konnten eine solche Korrelation zwischen Sympathikus und EEG nicht finden; für den Verlauf SS (synchronisierter Schlaf) - DS (desynchronisierter Schlaf) - SS wurde von uns sogar genau das Gegenteil beobachtet. Betrachtet man die Fig. 1 der Arbeit von BONVALLET und Mitarbeiter (1954), so sieht man, daß die spontanen Blutdruckerhöhungen periodisch alle 30 sec auftraten und von entsprechenden Schwankungen der Pupillenweite begleitet waren (Abb. 17). Solche periodischen Schwankungen treten beim narkotisierten Tier insbesondere infolge längerer Hypoventilation auf (eigene Befunde unveröffentlicht KOEPCHEN (1962), so daß man schließen kann, daß die Tiere bei den Versuchen von BONVALLET und Mitarbeitern falsch beatmet worden sind. Bei den EEG-Aktivierungen in diesen Versuchen handelt es sich unseres Erachtens daher nicht um echte Weckreaktionen, so daß die Befunde von BONVALLET und Mitarbeitern nicht mit unseren Befunden verglichen werden können.

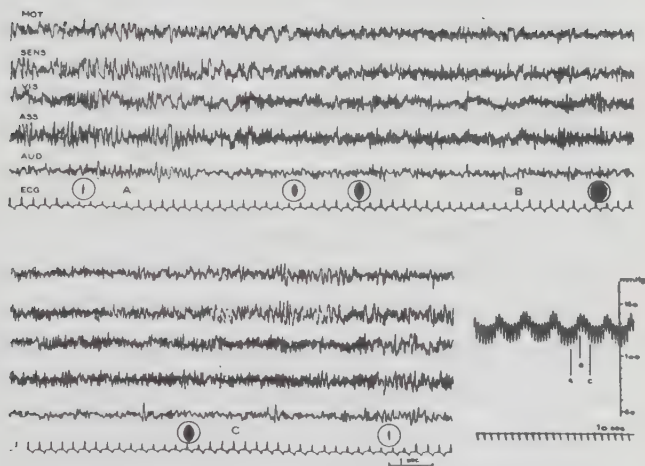


Fig. 1

Fluctuations rythmiques parallèles de l'activité corticale, de la pression artérielle et du diamètre pupillaire.

Chat. Flaxéol. Tracés corticaux. ECG. Diamètre pupillaire. Extrait du tracé kynographique de la pression artérielle, montrant des fluctuations rythmiques lentes du niveau de la pression. Les 2 tracés corticaux, qui se suivent sans interruption, correspondent à une période complète (A B C) des oscillations lentes de la pression artérielle.

Noter, en se référant aux lettres A B C l'évolution parallèle de l'activation corticale, de la dilatation pupillaire et du tonus sympathique.

(Parallel fluctuations in cortical activity, arterial B.P. and pupil diameter. Points A, B and C on blood pressure trace correspond in time with points A, B and C on ECG.)

CARDIA und Mitarbeiter (1962) beobachteten an nicht-narkotisierten Katzen, daß der Blutdruck im DS um 10 - 20 mmHG fiel und schlossen daraus auf eine Hemmung des bulbären Vasomotorenzentrums. Später wurde diese Annahme unterstützt durch Untersuchungen von BACELLI und Mitarbeitern (1968), die zeigten, daß der Blutdruck nach thoracolumbalen Sympathectomie im DS weniger stark abfällt als bei den Kontrolltieren. Unsere Beobachtungen bestätigen für den Nierensympathikus eine signifikante Verminderung der sympathischen Aktivität, die, abgesehen von kurzen Episoden des Wiederaufflackerns, sogar auf Null geht.

Die kurzen Episoden, in denen die sympathische Aktivität während des DS wieder aufflackert, lassen sich den phasischen Änderungen von Pulsfrequenz und Blutdruck, die von GASSEL und Mitarbeitern (1964) beobachtet wurden, zuordnen. Bei den kurzzeitigen Sympathikusaktivierungen, die von erniedrigter Pulsfrequenz begleitet waren, scheint der durch die erniedrigte Pulsfrequenz hervorgerufene Blutdruckabfall über die Barorezeptoren zur Sympathikusaktivierung zu führen. Nach Durchschneidung der depressorischen afferenten Nerven von Aortenbogen und Carotissinus wurden von GUZZI und ZANCHETTI (1965) wesentlich tiefere Blutdruckabfälle, die manchmal zur cerebralen Ischämie führten, als bei normalen Tieren beobachtet. Seltener als die Sympathikusaktivierungen mit gleichzeitig erniedrigter Pulsfrequenz wurden von uns Sympathikusaktivierungen mit gleichzeitig erhöhter Pulsfrequenz während des DS beobachtet. Auch GASSEL und Mitarbeiter (1964)

berichteten, daß phasische Blutdruck- und Pulsfrequenzerhöhungen seltener auftraten als Blutdruck- und Pulsfrequenzerniedrigungen, so daß es richtig erscheint unsere Befunde denen von GASSEL und Mitarbeitern zuzuordnen. In diesen Episoden treten ähnliche vegetative Reaktionen wie bei Stress-Situationen auf : erhöhte sympathische Aktivität und erhöhte Pulsfrequenz, die auf eine Hemmung des Parasympathikus hinweist. Diesen Episoden lassen sich auch die von BERLUCCHI und Mitarbeitern (1964) berichteten phasischen Pupillendilatationen während des DS zuordnen, wobei die erhöhte Sympathikusaktivität über eine Hemmung des Edinger-Westphal-Kernes zur Pupillendilatation führt (KIRCHNER 1969, 1972). Man könnte annehmen, daß der Traum während dieser Episoden Stress-Situationen enthält. Kürzlich wurde von JOUVET (1971) gezeigt, daß Katzen, bei denen der locus coeruleus teilweise koagulierte wurde, während des DS motorisch aktiv waren. Dabei konnten Angriffs- und Abwehrverhalten beobachtet werden, so daß es nahe liegt, diesen Situationen die Pupillendilatationen (BERLUCCHI et al, 1964) und auch die von uns beobachteten phasischen Aktivierungen des Sympathikus mit gleichzeitig erhöhter Pulsfrequenz zuzuordnen.

Die Verminderung der Aktivität des Nierensympathikus bei allen Arousalreaktionen und bei Zunahme der Aktivität des EMG der Halsmuskulatur kann, da das EMG der Halsmuskulatur Kopfbewegungen anzeigt, gemeinsam erklärt werden als ein Begleitphänomen der Aufmerksamkeitsreaktionen.

Beim spontanen Übergang vom synchronisierten Schlaf zur Wachheit und auch bei kurzen spontanen Weckreaktionen setzt die Verminderung der Sympathikusaktivität von den Veränderungen in EMG und EEG ein. Daher schließen wir, daß die Schwelle für Veränderungen der Sympathikusaktivität bei diesen Reaktionen niedriger ist als für Veränderungen in EEG und EMG. Daß die Schwelle für vegetative Reaktionen niedriger ist als für motorische oder EEG-Reaktionen, konnten wir nach Schallreiz beobachten: Hemmung der Sympathikusaktivität trat auch ohne die für die Weckreaktion typische EEG-Desynchronisation auf. Auch HEINEMANN und Mitarbeiter (1970) erhoben einen ähnlichen Befund : Nach elektrischer Reizung limbischer Strukturen erfolgten Kreislaufreaktionen mit niedrigerer Schwelle als Verhaltensreaktionen. Analoge Befunde nach elektrischer Reizung verschiedener Gebiete des Gehirns wurden von zahlreichen Untersuchern beobachtet. Daß Schallreize beim wachen Tier nur selten zu einer Antwortreaktion im Sympathikus führten, kann eine Folge der Gewöhnung an Geräusche sein, so wie JUNG (1954) beim Menschen beobachtete, daß Schallreize im Wachzustand selten, im Schlaf aber immer Reaktionen in Plethysmogramm und Pulsfrequenz auslösten.

Der Anstieg der Sympathikusaktivität während Stress entspricht allen bisherigen Befunden.

Insgesamt sind bezüglich der Höhe der mittleren sympathischen Aktivität drei verschiedene Stadien zu unterscheiden:

1. Sehr niedrige Aktivität im DS
2. Normale Aktivität im Wachzustand und im SS
3. Sehr hohe Aktivität während Stress

Es erhebt sich nun die Frage, ob von diesen unterschiedlichen Aktivitätszuständen des Sympathikus ein Einfluß auf die Nieren ausgeht.

BROD (1964) beobachtete bei Menschen und KIRCHHEIM und GROSS (1970) am nichtnarkotisierten Hund, daß Ruhedurchblutung und Autoregulation der Nierengefäße durch Alphablockade nicht beeinflußt werden. Aus diesen Befunden ist zu erwarten, daß die Nierendurchblutung, die, wie Reizversuche ergaben, sicher vom Sympathikus beeinflußt werden kann, sich im DS nicht verändert. Inzwischen haben eigene Beobachtungen an nichtnarkotisierten Katzen ergeben, daß sich die Nierendurchblutung während des DS tatsächlich nicht ändert. Allerdings würde die verminderte Sympathikusaktivität auch die gleichbleibende Durchblutung bei erniedrigtem Blutdruck erklären können.

Eine Vasokonstriktion der Nierengefäße wurde von BROD (1964) am Menschen und KIRCHHEIM (1969) am nichtnarkotisierten Hund nur während Stress beobachtet. Beide Untersucher fanden, daß diese Vasokonstriktion nach Alphablockade aufgehoben wurde.

Von den kurzzeitigen Verminderungen der sympathischen Aktivität bei Weck- und Aufmerksamkeitsreaktionen ist aus den gleichen Gründen wie für den DS keine Wirkung auf die Nierendurchblutung zu erwarten. Auch auf die Reninsekretion besteht kein direkter Einfluß durch Veränderungen der Sympathikusaktivität, wenn diese nicht von Durchblutungsänderungen der Nierengefäße begleitet werden (KIRCHNER und Mitarbeiter, 1972). Bei den verschiedenen Untersuchungen

über den Einfluß des Sympathikus auf die Reninsekretion verändert sich auch die Nierendurchblutung (siehe KIRCHNER und Mitarbeiter, 1972). Eine Erklärung für die bisher nicht beobachtete Wirkung des Nierensympathikus auf die Niere - ausgenommen Stress - könnte die Tatsache liefern, daß der Gehalt an Monoaminoxidase im Nierengewebe relativ hoch ist (BLASCHKO, 1952), so daß nur stärkere Aktivierungen des Sympathikus wirksam werden können, weil kleinere Katecholaminausschüttungen durch schnellen Abbau unwirksam gemacht werden. Zusammenfassend kann also gesagt werden, daß der Nierensympathikus zu den unspezifischen sympathischen Nerven gehört und außerdem mehr anzeigt als - nach den bisherigen Erkenntnissen - in der Niere widerspiegelt wird.

LITERATURVERZEICHNIS :

1. BACELLI, G., M. GUAZZI, G. MONCIA and A. ZANCHETTI :
Role of sympathetic system in circulatory patterns of
desynchronized sleep in cat.
Proc IUPS 7 : 22, 1968
2. BERLUCCHI, G., G. MORUZZI, G. SELVE and P. STROTA :
Pupil behavior and ocular movements during synchronized and
desynchronized sleep.
Arch Ital Biol 102 : 230 - 244, 1964
3. BLASCHKO, H.:
Amine oxidase and amine metabolism.
Pharmacol. Rev. 4, 415, 1952
4. BONVALLET, M., P. DELL and G. HIEBEL :
Tonus sympathique et activité électrique corticale .
EEG Clin. Neurophysiol. 6: 119-144, 1954
5. BROD, J.:
.Die Nieren, Physiologie, klinische Physiologie und Klinik.
Berlin, VEB Verlag Volk und Gesundheit, 1964 , p. 71
6. BRONK, D.W. and L.K. FERGUSON :
Impulses in cardiac sympathetic nerves.
Proc. Soc. Excerpt. Biol. Med. 30, 339, 1932
7. CANDIA, O., E. FAVALE, A. GIUSANNI, G.F. ROSSI :
Blood pressure during natural sleep and during sleep
induced by electrical stimulation of the brain stem reticular
formation.

8. GASSEL, M.M., B. GHELARDUCCI, P.L. MARCHIAFAVA and O. POMPEINO :
Phasic changes in blood pressure and heart rate during the rapid eye movement episodes of desynchronized sleep in unrestrained cats.
Arch. ital. biol. 102 : 530 - 544, 1964
9. GOOTMAN, P.M. and M.I. COHEN :
Efferent splanchnic activity and systemic arterial pressure.
Am. J. Physiol. 219, 897 - 903, 1970
10. GUAZZI, M. and A. ZANCHETTI :
Blood pressure and heart rate during natural sleep of the cat and their regulation by control sinus and aortic reflexes.
Arch. ital. biol. 103: 789 - 817, 1965
11. HEINEMANN, H., G. STOCK, H. BAUMGARTEN, V. STURM and V. THÄMER :
Die Interferenz von cardio-vasculären Antworten und affektivem Verhalten von Katzen bei elektrischer Reizung limbischer Strukturen und die Rolle des Blutdrucks auf die verschiedenen Verhaltensmuster.
Pfluegers Arch. 312 : 113, 1969
12. JOUVET, M. :
Physiological role of the catecholamine containing neurons of the brainstem of the cat.
Symposium " Central and Peripheral Adrenergic Systems "
Warsaw, 1971

13. JUNG :
Correlation of bioelectrical and autonomic phenomena
with alterations of consciousness and arousal in man.
Brain mechanisms and consciousness .
Oxford, Blackwell, 1954, p. 310
14. KIRCHHEIM, H. :
Effect of common carotid occlusion on arterial blood
pressure and on kidney flow in unanaesthetized dogs.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 306, 119, 1969
15. KIRCHHEIM, H. and R. GROSS :
Das Verhalten der Nierendurchblutung und des Nieren-
umfanges bei Blutdrucksteigerungen durch doppelseitigen
Carotisverschluß oder Schrittmachertachykardie.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 320, 79, 1970
16. KIRCHNER, F. :
Influences of the sympathetic nervous system on the
regulation of pupil size.
XIth Congress of the Polish Physiological Society, Szczecin, 1969
17. KIRCHNER, F. :
Die Beziehungen zwischen Kreislaufregulation und
Pupillenbewegung.
Symposium Die normale und die gestörte Pupillenbewegung,
Bad Nauheim, 1972
18. KIRCHNER, F., F. LAMPRECHT , A. PHILIPPI and R. STEINRIEDE:
Die Beziehung zwischen der Aktivität sympathischer Nieren-
nerven und der Plasmareninaktivität bei narkotisierten Katzen.
Z. Kreislaufforsch. 61. 52-59, 1972

19. KOEPCHEN, H. P.:
Die Blutdruckrhythmik.
Darmstadt, Dr. Dietrich, Steinkopff-Verlag, 1962
20. WALLIN, B. G., K. E. HAGBARTH, A. HONGELL and W. DELIUS :
Sympathetic activity in human skin and muscle nerves
P oc. IUPS 9 : 594, 1971
21. WALTHER, O. E., M. IRIKI and E. SIMON :
Antagonistic changes of blood flow sympathetic activity in
different vascular beds following central thermal stimulation.
II. Cutaneous and visceral sympathetic activity during heating
and cooling in anaesthetized rabbits and cats.
Pflügers Arch. 319, 162-184, 1970
22. WEIDINGER, H. and V. LESCHHORN :
Sympathische Tonisierung und rhythmische Blutdruckschwankungen.
Z. Kreislaufforsch., 53, 985 - 1002, 1964

Friedrich Kirchner
6901 Neckarsteinach
Schillerstr. 18

LEBENS LAUF

Geboren am:	28.12.1938 in Leipzig
Vater:	Pfarrer Gerhard Kirchner +
Mutter:	Hildegard Kirchner, geb. Leuckfeld
Schulzeit:	1944 bis 1958 in Leipzig und Heidelberg
Abitur:	1958 Helmholtzgymnasium Heidelberg
Studium:	1958 - 1964 TH Karlsruhe Elektrotechnik
Diplomhauptprüfung:	1964 TH Karlsruhe Elektrotechnik
Studium:	1964-1966 Universität Heidelberg Medizin
Physikum:	1966 Universität Heidelberg
Wissenschaftlicher Assistent:	seit 1966 am I. Physiologischen Institut der Universität Heidelberg

Verzeichnis der Akademischen Lehrer:

An der TH Karlsruhe:

Prof. Dr. Karl Strubecker, Mathematik

Prof. Dr. Johannes Fischer, Theoretische Elektronik

Prof. Dr. Karl Steinbuch, Nachrichtentechnik

Prof. Dr. Horst Rothe, Hochfrequenztechnik

An der Universität Heidelberg:

Prof. Dr. Hans Schaefer, Physiologie



